

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-212104
(P2002-212104A)

(43) 公開日 平成14年7月31日 (2002.7.31)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 47/02		A 6 1 K 47/02	4 C 0 3 7
31/343		31/343	4 C 0 5 0
31/353		31/353	4 C 0 6 2
31/357		31/357	4 C 0 7 6
31/36		31/36	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 21 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-351137(P2001-351137)
(22) 出願日 平成13年11月16日 (2001. 11. 16)
(31) 優先権主張番号 特願2000-351228(P2000-351228)
(32) 優先日 平成12年11月17日 (2000. 11. 17)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(72) 発明者 福田 誠人
奈良県奈良市鶴舞西町2番10-B-508号
(72) 発明者 石田 肇
大阪府茨木市沢良宜東町4番34号205号
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 稔 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タルク/硫酸バリウム含有製剤

(57) 【要約】

【課題】 酸化チタン含有製剤において不安定となる薬物を含有する製剤を安定化する。

【解決手段】 薬物を遮光剤としてのタルクまたは/および硫酸バリウムを含有する被覆剤で被覆してなる製剤。

【特許請求の範囲】

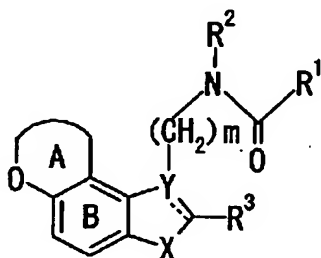
【請求項 1】 薬物を、遮光剤としてタルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤で被覆してなる製剤。

【請求項 2】 薬物が、酸化チタン含有製剤で不安定となる薬物である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 被覆剤が水溶性高分子を含有する請求項 1 記載の製剤。

【請求項 4】 薬物が式

【化 1】



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい複素環基、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 X は CHR^4 、 NR^4 、 O または S (R^4 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)、 Y は C 、 CH または N (但し、 X が CH_2 を示す場合、 Y は C または CH である)、 $---$ は単結合または二重結合、 A 環は置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員の酸素原子を含む複素環、 B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環、および m は 1 ないし 4 の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 5】 遮光剤としてタルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤。

【請求項 6】 タルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤で被覆することを特徴とする遮光方法。

【請求項 7】 タルクまたは／および硫酸バリウムの遮光剤としての使用。

【請求項 8】 被覆剤製造のための請求項 7 記載の使用。

【請求項 9】 遮光剤としてタルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤で薬物を被覆することを特徴とする医薬製剤の安定化方法。

【請求項 10】 遮光剤として、タルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤の遮光のための使用。

【請求項 11】 酸化チタン含有製剤で不安定となる薬物の安定化におけるタルクまたは／および硫酸バリウムの使用。

【請求項 12】 硫酸バリウムを含有する被覆剤で薬物を被覆してなる製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、タルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤で被覆してなる、保存安定性に優れた製剤、特に医薬製剤等に関する。

【0002】

【従来の技術】経口製剤として一般的である錠剤は、希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤等、種々の添加剤を用いて成形される。活性化合物によっては通常の流通、保存状態において、光に対して安定性が懸念されるものがあり、それらに対してはフィルムコーティングにより、遮光効果を付与する被膜を施すことが多い。また、薬物の苦味を防ぐためにも被膜を施すことは有用な手段である。この被膜は水溶性被膜剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、あるいはヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、可塑剤としてポリエチレングリコール (PEG)、遮光剤として酸化チタン、そして必要に応じて三酸化鉄等の着色剤を含有する組成が一般的である。

【0003】

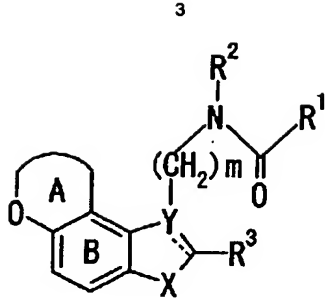
【発明が解決しようとする課題】医薬品として開発していく過程で、光に不安定である化合物に対して遮光性膜を被膜することで安定化する手法が一般的であるが、その時に用いられる遮光剤は酸化チタンである場合が多い。しかし、化合物によっては酸化チタンによって化学構造が変化し、医療分野での通常の保存状態でも、活性が十分な期間維持できないという製剤上の問題がある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を改善するため、酸化チタンの代わりとなる遮光剤を鋭意探索した結果、硫酸バリウムあるいはタルクを遮光剤として酸化チタンの代わりに製剤に被膜することにより、十分な耐光性をもつ医薬製剤が得られることを見出した。タルクを錠剤の被覆剤の成分として使用することは知られているが (例、特開昭 56-87518 号、特開平 9-2976 号、特開 2000-44464 号)、遮光剤としての使用を示唆した例は見当たらない。また、硫酸バリウムを遮光剤としてのみならず、被覆剤の成分として使用した例は、医薬製剤はもとより、化粧品や食品等の製剤の分野でも見当たらない。かくして、本発明は上記の本発明者らの知見に基づいて、完成されたものである。すなわち、本発明は、(1) 薬物を、遮光剤としてタルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤 (酸化チタンを含まない) で被覆してなる製剤、

(2) 薬物が、酸化チタン含有製剤で不安定となる薬物である上記 (1) 記載の製剤、(3) 被覆剤が水溶性高分子を含有する上記 (1) 記載の製剤、(4) 薬物が式

【化 2】



〔式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい複素環基、 R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 X は CHR^4 、 NR^4 、 O または S

(R^4 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)、 Y は C 、 CH または N (但し、 X が CH_2 を示す場合、 Y は C または CH である)、 $----$ は単結合または二重結合、 A 環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環、 B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環、および m は1ないし4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩である上記(1)記載の製剤、(13)遮光剤としてタルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤、(6)タルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤で被覆することを特徴とする遮光方法、(7)タルクまたは／および硫酸バリウムの遮光剤としての使用、(8)被覆剤製造のための上記7記載の使用、(9)遮光剤としてタルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤で薬物を被覆することを特徴とする医薬製剤の安定化方法、(10)遮光剤として、タルクまたは／および硫酸バリウムを含有する被覆剤の遮光のための使用、(11)酸化チタン含有製剤で不安定となる薬物の安定化におけるタルクまたは／および硫酸バリウムの使用、および(12)硫酸バリウムを含有する被覆剤で薬物を被覆してなる製剤を提供するものである。

【0005】

【発明の実施の形態】「タルクまたは／および硫酸バリウム」の被覆剤中の含量は、例えば約1～約50重量%、好ましくは約5～約30重量%、さらに好ましくは約10～約20重量%である。

【0006】「被覆剤」は、「タルクまたは／および硫酸バリウム」の他に、コーティング基剤を含む。該コーティング基剤の被覆剤中の含量は、一般製剤の製造に用いられる量である。また、「被覆剤」は、所望により、被覆剤および医薬製剤に悪影響を及ぼさない添加物をさらに含んでもよい。さらに、「被覆剤」は、上記各成分を水または有機溶媒に溶解または分散した液であってもよい。該有機溶媒の種類は、特に限定されず、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類；アセトン等のケトン類が使用できる。

また、水と有機溶媒との混合液も使用することができる。

【0007】上記コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE【オイドラギットE(商品名)、ロームファルマ社】、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL【オイドラギットL(商品名)、ロームファルマ社】、メタアクリル酸コポリマーLD【オイドラギットL-30D55(商品名)、ロームファルマ社】、メタアクリル酸コポリマーS【オイドラギットS(商品名)、ロームファルマ社】などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS【オイドラギットRS(商品名)、ロームファルマ社】、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液【オイドラギットNE(商品名)、ロームファルマ社】などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。被覆剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどの水溶性高分子が好ましい。

【0008】上記した添加物としては、例えば着色剤、香料等が挙げられ、その添加量は、一般製剤の製造に用いられる量である。着色剤としては、例えば水溶性食用タール色素(例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等)、水不溶性レーキ色素(上記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩等)、天然色素(例、 β -カロチン、クロロフィル等)、三二酸化鉄などが挙げられる。香料としては、例えばレモン油、オレンジ、d1ーまたは1ーメントールなどが挙げられる。

【0009】本発明における「被覆剤」は、例えば上記した「タルクまたは／および硫酸バリウム」とコーティング基剤とを、所望により上記添加物を添加した後、混合することにより製造される。また、「被覆剤」は、上

記各成分を水または上記有機溶媒に溶解または分散することによっても製造され、このような製造方法により、均一な被覆を得ることができる。作業環境等の観点から、被覆剤は水溶性のものが好ましい。

【0010】本発明の「医薬製剤」は、薬物に限定されることはないが、好ましくは「酸化チタン含有製剤で不安定となる薬物」を上記被覆剤で被覆することにより得られる。該「酸化チタン含有製剤で不安定となる薬物」は、「薬物」単独であっても、「薬物」と医薬製剤の製造に用いられる慣用の「製剤成分」との混合物であってもよい。薬物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤および丸剤などが挙げられる。

【0011】「酸化チタン含有製剤で不安定となる薬物」とは、光に対して不安定であることから遮光効果を付与する被膜を施す必要があるが、遮光剤として酸化チタンを添加すると、化学構造が変化し、その安定性が悪くなる薬物をいう。例えば、下記するような薬物のうち、暗所において、40℃、相対湿度75%で4週間保存または60℃で2週間保存した場合に、薬物含量が製造直後の含量の3重量%以上分解する薬物、とりわけ5重量%以上分解する薬物をいう。あるいは、下記試験例1で示すような酸化チタンとの配合性試験において5重量%以上分解、すなわち、残存率95%以下になるような化合物を含む。このような薬物としては、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、抗アレルギー薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿薬、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、高脂血症治療剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病治療剤、骨粗しょう症治療剤、骨格筋弛緩薬、鎮うん剤、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤、アルツハイマー治療薬などから選ばれた1種または2種以上の成分が挙げられる。これら「薬物」の「医薬製剤」中の含量は、「薬物」の有効量であればよい。

【0012】以下、上記した薬物の具体例を挙げる。滋養強壮保健薬としては、例えばビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d- α -トコフェロールなど）、ビタミンB1（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB2（酪酸リボフラビンなど）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシンなど）、ビタミンC（アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンB12（酢酸ヒドロキシコバラミンなど）のビタミン；カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル；タンパク、アミノ酸、オリゴ糖、生薬などが挙げられる。解熱鎮痛消炎薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェ

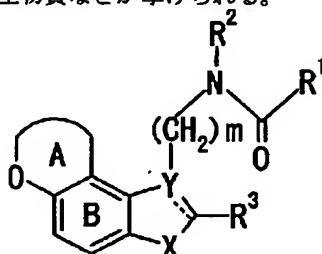
ン、塩酸ジフェンヒドラミン、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラペブターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、プロコール、ペンタゾシンなどが挙げられる。向精神病薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。

【0013】催眠鎮静薬としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。鎮痙薬としては、例えば臭化水素酸スコボラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸パバベリンなどが挙げられる。中枢神経作用薬としては、例えばシチコリン、ロチレニンなどが挙げられる。脳代謝改善剤としては、例えばイデベノン、ビンボセチン、塩酸メクロフェニキセート、8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンまたはその塩などが挙げられる。抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、カルバマゼピンなどが挙げられる。交感神経興奮剤としては、例えば塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。胃腸薬としては、例えばジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、セルラーゼAP3、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤；塩酸ペルベリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが挙げられる。制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。抗潰瘍剤としては、例えばベンツイミダゾール系化合物（例、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール）、ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

【0014】鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメルトファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデインなどが挙げられる。鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミドなどが挙げられる。呼吸促進剤としては、例えば酒石酸レバロルファンなどが挙げられる。気管支拡張剤としては、例えばテオフィリン、硫酸サルブタノールなどが挙げられる。抗アレルギー薬としては、例えばアンレキサノクス、セラトログストなどが挙げられる。歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインな

どが挙げられる。抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、d 1-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。利尿薬としては、例えばイソソルビド、フロセミドなどが挙げられる。血圧降下剤としては、例えば塩酸デラブリン、カプトプリル、臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、塩酸マニジピン、カンデサルタン シレキセチル、メチルドーパ、ロサルタン、バルサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、ボミサルタン、リビサルタン、フォラサルタンなどが挙げられる。

【0015】血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ペラパミルなどが挙げられる。末梢血管拡張薬としては、例えばシンナリジンなどが挙げられる。高脂血症治療剤としては、例えばセリバスタチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチンなどが挙げられる。利胆剤としては、例えばデヒドロコール酸、トレピプトンなどが挙げられる。抗生物質としては、例えばセファレキシン、アモキシシリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸セフォチアム、塩酸セフォゾプラン、塩酸セフメノキシム、セフスロジンナトリウムなどのセフェム系抗生物質；アンピシリン、シクラシン、スルベニシリンナトリウム、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤；カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系抗生物質；ペネム系抗生物質およびカルバペネム系抗生物質などが挙げられる。



〔式中、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい複素環基、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、R³は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、XはCHR⁴、NR⁴、OまたはS（R⁴は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）、YはC、CHまたはN（但し、XがCH₂を示す場合、YはCまたはCHである）、---は単結合または二重結合、A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環、B環は置換

化学療法剤としては、例えば塩酸スルファメチゾール、チアゾスルホンなどが挙げられる。糖尿病治療剤としては、例えばトルブタミド、ボグリボース、チアゾリジンジオン誘導体（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、5-〔〔4-〔2-（メチル-2-ピリジニルアミノ）エトキシ〕フェニル〕メチル〕-2, 4-チアゾリンジオン）、アカルボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。骨粗しょう症治療剤としては、例えばイブリフラボンなどが挙げられる。骨格筋弛緩薬としては、例えばメトカルパモールなどが挙げられる。鎮うん剤としては、例えば塩酸メクリジン、シメンヒドリナートなどが挙げられる。

【0016】ホルモン剤としては、例えばリオチニンナトリウム、リン酸デキメタゾンナトリウム、プレドニゾン、オキシンドロン、酢酸リュープロレリンなどが挙げられる。アルカロイド系麻薬としては、例えばアヘン、塩酸モルヒネ、トコン、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。サルファ剤としては、例えばスルファミン、スルファメチゾールなどが挙げられる。痛風治療薬としては、例えばアロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。血液凝固阻止剤としては、例えばジクマロールが挙げられる。抗悪性腫瘍剤としては、例えば5-フルオロウラシル、ウラシル、マイトマイシンなどが挙げられる。アルツハイマー病治療薬としては、例えばイデベノン、ビンボセチン、8-〔1-オキソ-3-〔1-（フェニルメチル）ピペリジン-4-イル〕プロピル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンまたはその塩などが挙げられる。「酸化チタン含有製剤で不安定となる薬物」は、さらに好ましくは式

【化3】

(I)

基を有していてもよいベンゼン環、およびmは1ないし4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩である。

【0017】本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数1ないし16個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基およびアリール基等が用いられる。「アルキル基」は、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチ

ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等が汎用される。「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニルおよびイソブテニル等のC₂₋₆アルケニル基等が汎用される。「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび1-プロピニル等のC₂₋₆アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等が汎用される。「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニルおよび2-アンスリル等のC₆₋₁₄アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。

【0018】「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等）、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等のモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C₁₋₆アルキルアミノ基等）、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基等）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基等）、ジ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基等）、アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイ

ル等のC₆₋₁₀アリールカルバモイル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等のC₆₋₁₀アリールオキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基等）、オキシ基等が用いられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、上記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

【0019】本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種の1ないし4個（好ましくは1ないし3個）のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環式ないし3環式、好ましくは単環式または2環式）複素環基等が挙げられる。例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、1-, 2-または3-ピロリジニル、2-, 4-または5-オキサゾリル、3-, 4-または5-イソオキサゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 3-または4-ピラゾリジニル、2-, 4-または5-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-, 3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-, 4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジン、2-, 3-または4-ピペリジル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えばインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性

縮合環基（好ましくは、上記の5ないし6員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし6員環基1ないし2個と縮合して形成される基）等が用いられる。中でも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員（好ましくは5または6員）の複素環基が好ましい。

【0020】該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等のC₂₋₆アルキニル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等のC₂₋₆アルケニル基等）、アラールキル基（例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₁アラールキル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等、好ましくはフェニル基等）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等）、アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等のC₆₋₁₀アリールオキシ基等）、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC₁₋₆アルキル-カルボニル基等）、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等のC₆₋₁₀アリール-カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等のC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基等）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のC₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ基等）、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基等）、アラールキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC₇₋₁₁アラールキルオキシカルボニル基等）、カルバモイル基、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン-低級アルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン-C₁₋₄アルキル基等）、オキソ

基、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ-C₁₋₄アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジ-C₁₋₄アルキルアミノ基等）、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ基等）、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等）、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等のモノ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等）、ジアルキルスルファモイル基（例えば、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等のジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基等）、アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC₆₋₁₀アリールチオ基等）、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC₁₋₆アルキルスルフィニル基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC₆₋₁₀アリールスルフィニル基等）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等のC₁₋₆アルキルスルホニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC₆₋₁₀アリールスルホニル基等）等が用いられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、上記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

【0021】本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよいアミノ基」は、置換基として例えば上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」等を1または

2個有していてもよいアミノ基等が挙げられる。この「アミノ基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基等である。該「C₁₋₆アルキル基」、「C₆₋₁₀アリール基」が有していてもよい置換基としては、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

【0022】本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル等のC₁₋₆アルキル基等を示し、置換基として、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1ないし3個有していてもよい。

【0023】本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」の「低級アルコキシ基」は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等を示し、置換基として、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1ないし3個有していてもよい。本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等のC₁₋₃アシルアミノ基等）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等）等から選ばれる1ないし2個の置換基を置換可能な位置に有していてもよいベンゼン環を示す。これらの「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」および「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば上記で詳述したものと同様のものが用いられる。これらの「炭化水素基」、「アミノ基」および「低級アルコキシ基」が有する置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。該「置換基を有していてもよいベンゼン環」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素等）、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル等）、およびモノ-C₁₋₆アルキルアミノ基から選ばれた1ないし2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環等が好ましい。

【0024】上記式中、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものは、例えばアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等のC

1-6アルキル基等）、アルケニル基（例えば、ビニル等のC₂₋₆アルケニル基等）、アルキニル基（例えば、エチニル等のC₂₋₆アルキニル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等）およびアリール基（例えば、フェニル等のC₆₋₁₄アリール基等）等、特にアルキル基（例えば、メチル等のC₁₋₆アルキル基等）およびシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル等のC₃₋₆シクロプロピル等）等が汎用される。該「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基（好ましくは、フッ素等のハロゲン原子等）等を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

【0025】R¹で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の置換基の好ましいものとしては、例えば置換基を有していてもよい低級アルキル基および置換基を有していてもよいアリール基等が1または2個用いられ、特に置換基を有していてもよい低級アルキル基等が1個用いられる。該「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル等のC₁₋₆アルキル基等が用いられる。該「低級アルキル基」は、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1ないし3個有していてもよい。該「アリール基」は、例えばフェニル基等のC₆₋₁₀アリール基等が用いられる。該「アリール基」は、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基（好ましくは、フッ素、塩素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等）を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば1ないし3個の低級アルコキシ基（例、メトキシ等のC₁₋₄アルコキシ基等）で置換されたフェニルアミノ基、または低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等のC₁₋₄アルキル基等）で置換されたモノアルキルアミノ基等が汎用される。

【0026】R¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」の好ましいものとしては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基等が用いられる。具体的には、例えば1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジニル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジニル、2-フリルまたは3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル等が挙げられる。特に好ましくは、

6員含窒素複素環基（例、ピリジル等）等が用いられる。

【0027】R¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基の好ましいものとしては、例えばハロゲン原子（例えば塩素、フッ素等）、C₁₋₆ アルキル基（例えばメチル、エチル等）、C₁₋₆ アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ等）、アラールキルオキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル等のC₇₋₁₂ アラールキルオキシカルボニル等）等が用いられる。

【0028】R¹は、例えば (i) 置換基を有していてもよい低級アルキル基、(ii) 置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、(iii) 置換基を有していてもよい低級アルケニル基、(iv) 置換基を有していてもよいアリール基、(v) 置換基を有していてもよいモノまたはジ低級アルキルアミノ基、(vi) 置換基を有していてもよいアリールアミノ基または(vii) 置換基を有していてもよい5または6員含窒素複素環基等が好ましい。

【0029】上記「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆ アルキル基等が好ましい。「低級シクロアルキル基」は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆ シクロアルキル基等が好ましい。「低級アルケニル基」は、例えばビニル、1-プロペニル、ブテニル等のC₂₋₆ アルケニル基等が好ましい。「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀ アリール基等が好ましい。「低級アルキルアミノ基」は、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ等のモノ-またはジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基等が好ましい。「アリールアミノ基」は、例えばフェニルアミノ等のC₆₋₁₀ アリールアミノ基等が好ましい。

「5または6員含窒素複素環基」は、例えば2-、3-または4-ピリジル等の5または6員含窒素複素環基等が好ましい。これらの基が有していてもよい置換基としては、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が1ないし5個用いられる。

【0030】R¹のさらに好ましい例は、i) ハロゲンまたはC₁₋₆ アルコキシ基でそれぞれ1ないし4個置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基、ii) C₃₋₆ シクロアルキル基、iii) C₂₋₆ アルケニル基、iv) C₁₋₆ アルコキシ、ニトロ、ハロゲンC₁₋₆ アルキルカルボニルアミノまたはハロゲン原子でそれぞれ1ないし4個置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリール基、v) モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキルアミノ基、vi) 1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシ基で置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリールアミノ基またはvii) C₇₋₁₁ アラールキルオキシカルボニル基で1ないし2個置換されていてもよい6員含窒素複素環基

等である。特に、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等）、C₃₋₆ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）またはモノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等）等が汎用され、中でも、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル基またはモノ-C₁₋₆ アルキルアミノ基、特にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル基、とりわけC₁₋₃ アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等）が好ましい。

【0031】上記式中、R²は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。R²としては水素原子または置換基を有していてもよい低級（C₁₋₆）アルキル基が好ましく用いられ、より好ましくは、水素原子または低級（C₁₋₆）アルキル基、特に水素原子が汎用される。該「置換基を有していてもよい低級（C₁₋₆）アルキル基」の「置換基」は例えば、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基を示す。

【0032】上記式中、R³は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。R³で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えばアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等のC₁₋₆ アルキル基等）、アルケニル基（例えば、ビニル等のC₂₋₆ アルケニル基等）、アルキニル基（例えば、エチニル等のC₂₋₆ アルキニル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆ シクロアルキル基等）およびアリール基（例えば、フェニル等のC₆₋₁₄ アリール基等）等、特にアルキル基（例えば、メチル等のC₁₋₆ アルキル基等）およびアリール基（例えば、フェニル等のC₆₋₁₄ アリール基等）等が汎用される。該「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基（好ましくは、フッ素等のハロゲン原子等）等を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

【0033】R³で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」の好ましいものとしては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子

子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基等が用いられる。具体的には、例えば1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル等が挙げられる。特に好ましくは、6員含窒素複素環基(例、ピリジル等)等が用いられる。

【0034】 R^3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基の好ましいものとしては、例えばハロゲン原子(例えば塩素、フッ素等)、 C_{1-6} アルキル基(例えばメチル、エチル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ等)、アラルキルオキシカルボニル基(例えばベンジルオキシカルボニル等のC7-12アラルキルオキシカルボニル等)、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ等)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)等々が用いられる。

【0035】 R^3 は、例えば(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい低級アルキル基、(iii)置換基を有していてもよいアリール基、(iv)置換基を有していてもよい5または6員複素環基等が好ましく、さらに例えば(i)水素原子、(ii)低級アルキル基、(iii)置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、(iv)置換基を有していてもよい6員含窒素複素環基等が好ましい。該置換基としてはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等が挙げられる。さらに好ましくは、 R^3 は水素原子、フェニル基、2-、3-または4-ピリジル基である。特に好ましくは水素原子である。

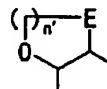
【0036】上記式中、Xは CHR^4 、 NR^4 、OまたはS(R^4 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を示す。 R^4 としてはそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級(C_{1-6})アルキル基が好ましく、水素原子が汎用される。Xは好ましくは、 CHR^4 (R^4 は上記と同意義を示す)、OまたはSである。あるいは、Xは CHR^4 または NR^4 (R^4 は上記と同意義を示す)が好ましい。

【0037】上記式中、YはC、CHまたはNを示す。好ましくはCまたはCHである。

【0038】上記式中、A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環を示す。該「5ないし7員の酸素原子を含む複素環」とは、炭素原子および酸素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種を1ないし3個(好ましく

は1または2個)含んでいてもよい5ないし7員(好ましくは5または6員)の複素環等が挙げられる。該環としては、式

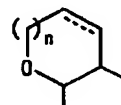
【化4】



〔式中、Eは(i) CH_2CH_2 、(ii) $CH=CH$ 、(iii) CH_2O 、(iv) OCH_2 、(v) $CH_2S(O)q'$ 、(vi) $S(O)q'CH_2$ 、(vii) CH_2NH 、(viii) $NHCH_2$ 、(ix) $N=N$ 、(x) $CH=N$ 、(xi) $N=CH$ または(xii) $CONH$ を示し、 n' は0ないし2の整数を示す。〕で表わされる環が好ましい。Eは

(i) CH_2CH_2 、(ii) $CH=CH$ 、(iii) CH_2O 、(iv) OCH_2 、(v) CH_2NH 、(vi) $NHCH_2$ 、(vii) $N=N$ 、(viii) $CH=N$ または(ix) $N=CH$ が好ましく、特に(i) CH_2CH_2 または(ii) $CH=CH$ が好ましい。具体的には、例えば2,3-ジヒドロフラン、フラン、1,3-ジオキサソール、オキサゾリン、イソオキサソール、1,2,3-オキサジアソール、オキサゾール等の酸素原子を含む5員複素環、例えば2H-3,4-ジヒドロピラン、2H-ピラン、2,3-デヒドロ-1,4-ジオキサン、2,3-デヒドロモルホリン等の酸素原子を含む6員複素環等が好ましい。さらに好ましくは、式

【化5】



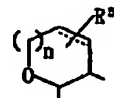
〔式中、nは0ないし2の整数を示し、----は単結合または二重結合を示す。〕で表わされる環である。具体的には、例えば、2,3-ジヒドロフラン、フラン、2H-3,4-ジヒドロピラン、2H-ピランが汎用される。

【0039】A環の置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等)、アリールオキシ基(例えば、フェノキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等)、低級アルカノイル基(例えば、ホルミル;アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルキルカルボニル基等)、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等のC

6-10 アリール-カルボニル基等)、低級アルカノイルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ;アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等のC₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基等)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のC₆₋₁₀ アリール-カルボニルオキシ基等)、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基等)、アラキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等のC₇₋₁₁ アラキルオキシ-カルボニル基等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン-低級アルキル基(例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン-C₁₋₄ アルキル基等)、オキシ基、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ-C₁₋₄ アルキルアミノ基等)、ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジ-C₁₋₄ アルキルアミノ基等)、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基(例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリル、ジヒドロピリジン、ピリジン、N-メチルピペラジン、N-エチルピペラジン等の3ないし6員の環状アミノ基等)、アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃ アルキレンジオキシ基等)、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基(例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等のモノ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル基等)、ジアルキルスルファモイル基(例えば、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等のジ-C₁₋₆ アルキルスルファモイル基等)、アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等のC₁₋₆ アルキルチオ基等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等のC₆₋₁₀ アリールチオ基

等)、低級アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等のC₁₋₆ アルキルスルフィニル基等)、アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等のC₆₋₁₀ アリールスルフィニル基等)、低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等のC₁₋₆ アルキルスルホニル基等)、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等のC₆₋₁₀ アリールスルホニル基等)等が用いられる。該「低級アルキル基」、「低級アルケニル基」、「低級アルキニル基」、「低級シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。A環の置換基として好ましくは、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルキル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、オキシ基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルキル基」、「置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルコキシ基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」は例えば、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基を示す。該A環は、上記の置換基を、環の大きさに応じて、置換可能な位置に1ないし4個、好ましくは1ないし2個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。A環としては、例えば、

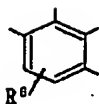
【化6】



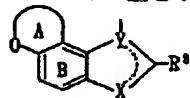
〔nは上記と同意義を示し、R⁵は水素原子または上記「A環の好ましい置換基」で表された置換基1または2個を示す。〕等が挙げられる。中でも、R⁵が水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルキル基であるもの、特にR⁵が水素原子であるもの(無置換A環)が汎用される。上記式中、B環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。B環の置換基としては、例えば上記「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」が挙げられる。中でも、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基が好ましく、特にハロゲン原子または低級(C₁₋₆)アルキル基(好ましくはメチル)が汎用される。該「置換基を有していてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基」の「置換基」は例えば、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基を示す。B環は該置換基を置換可能な位置に1または2個、好ましくは1個有していてもよく、置換基数が2個の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

21

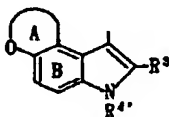
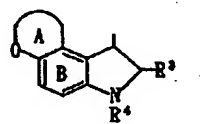
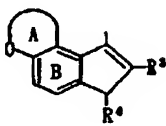
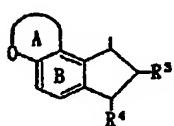
B環としては、例えば、
【化7】



〔R⁶は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有しているもよい低級（C₁₋₆）アルキル基または置換基を有しているもよい低級（C₁₋₆）アルコキシ基を示す。〕等が



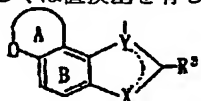
の例としては、



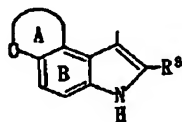
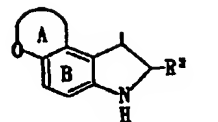
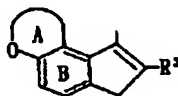
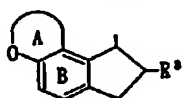
〔式中、R^{4'}は置換基を有しているもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は上記と同意義を示す。〕等が挙げられる。R^{4'}は好ましくは置換基を有しているもよい

低級（C₁₋₃）アルキルである。

【化9】

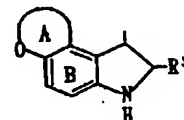
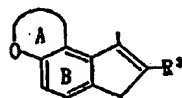
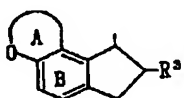


の好ましい例としては、



〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕等が示される。中でも、

【化10】

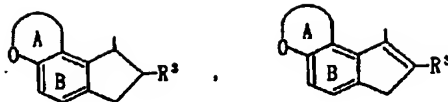


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕等が好ましい。

【化11】

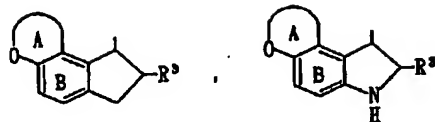
23

また、(i)



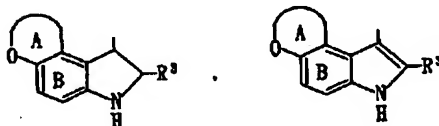
24

(ii)



または

(iii)

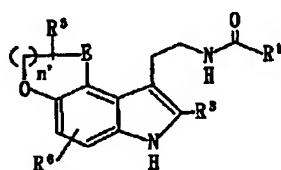
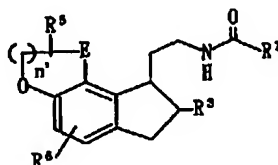


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕等が好ましく用いられる。このうち、

【化12】

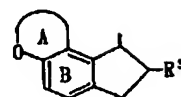


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕等が好ましい。特に好ましくは



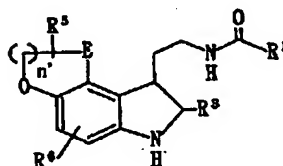
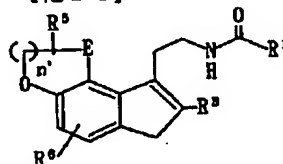
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕
化合物 (I) の好ましい例として、式

【化13】



〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕である。化合物 (I) としては、例えば以下の構造式を有するもの等が特に汎用される。

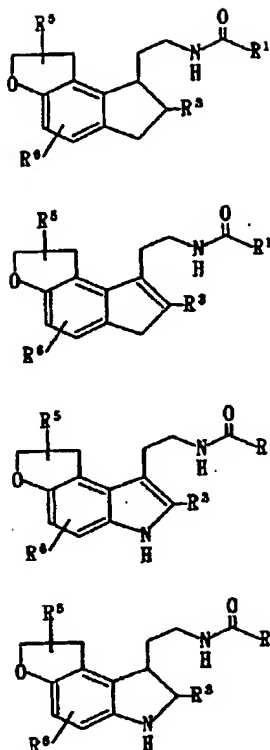
【化14】



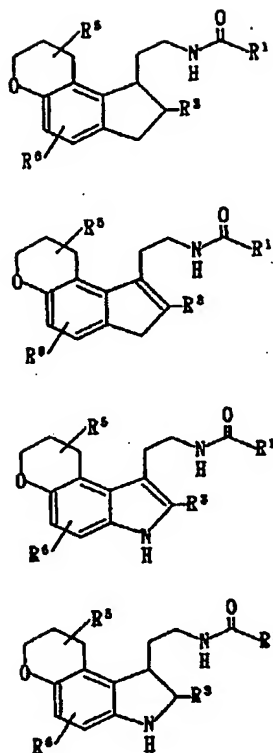
【化15】

40

25



26

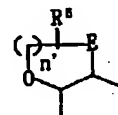


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される化合物等が挙げられる。また、化合物(I)の好ましい例としては、 R^1 が(i)置換基を有していてもよい低級アルキル基、(ii)置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、(iii)置換基を有していてもよい低級アルケニル基、(iv)置換基を有していてもよいアリール基、(v)置換基を有していてもよいモノまたはジ低級アルキルアミノ基、(vi)置換基を有していてもよいアリールアミノ基または(vii)置換基を有していてもよい5または6員含窒素複素環基、 R^2 が水素原子または置換基を有していてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基、 R^3 が(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい低級アルキル基または(iii)置換基を有していてもよいアリール基、XがCHR⁴またはNR⁴(R^4 は水素原子またはオキシ基で置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基を示す)、YはC、CHまたはN(但し、XがCH₂を示す場合、YはCまたはCHである)、----は単結合または二重結合を示し、A環が置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環、およびmが1または2である化合物等が挙げられる。

【0040】さらに好ましくは、 R^1 が i) ハロゲンまたはC₁₋₆アルコキシ基でそれぞれ1ないし4個置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ii) C₃₋₆シクロアルキル基、iii) C₂₋₆アルケニル基、iv) C₁₋₆アルコキシ、ニトロ、ハロゲン/C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノまたはハロゲン原子でそれぞれ1ないし4個置換され

ていてもよいC₆₋₁₀アリール基、v) モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、vi) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールアミノ基またはvii) C₇₋₁₁アラルキルオキシ-カルボニル基で1ないし2個置換されていてもよい6員含窒素複素環基、 R^2 が水素原子または低級(C₁₋₆)アルキル基、 R^3 が、(i)水素原子、(ii)低級(C₁₋₆)アルキル基または(iii)C₆₋₁₄アリール基、XがCHR⁴またはNR⁴(R^4 は水素原子またはオキシ基で置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基を示す)、YはC、CHまたはN(但し、XがCH₂を示す場合、YはCまたはCHである)、----は単結合または二重結合を示し、A環が

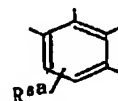
【化16】



〔各記号は上記と同意義を示す。〕

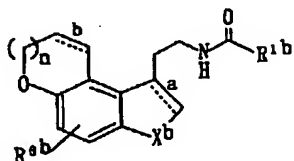
B環が

【化17】

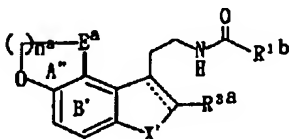


〔 R^5 は水素原子、ハロゲン原子または低級(C₁₋₆)アルキル基を示す。〕、および

【化18】



【化 19】



20

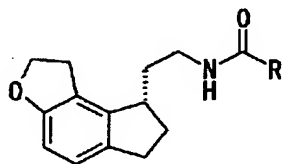
30

40

50

[5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(7, 8-ジヒドロ-6H-インデノ [4, 5-d]-1, 3-ジオキソール-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(7, 8-ジヒドロ-6H-インデノ [4, 5-d]-1, 3-ジオキソール-8-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-インデノ [4, 5-b]-1, 4-ジオキシン-9-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-インデノ [4, 5-b]-1, 4-ジオキシン-9-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ [3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ [3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プチルアミド等が好ましいものとして挙げられる。さらに好ましくは、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(5-フルオロ-3, 7, 8, 9-テトラヒドロシクロペンタ [f] [1] ベンゾピラン-9-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(5-フルオロ-1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサヒドロシクロペンタ [f] [1] ベンゾピラン-9-イル) エチル] プロピオンアミド、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、(R)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミド、N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ [3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ [3, 2-e] インドール-

8-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プチルアミドである。特に好ましくは、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ [3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ [3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プチルアミド、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミドである。化合物 (I) としては、式【化20】



[式中、RはC₁₋₆ アルキル基 (メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、プチル、イソプチル、sec-プチル、tert-プチル、ペンチル、ヘキシル等) を示す。] で表される化合物がとりわけ好ましく、具体的には、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド (以下、化合物Aという) または (S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミド (以下、化合物Bという) が好ましい。化合物 (I) の塩としては、例えば薬理学的に許容される塩等が用いられる。例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、並びにアルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げ

られる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。中でも薬学的に許容可能な塩が好ましく、その例としては、化合物 (I) 内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、例えば酢酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられ、酸性官能基を有する場合には、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。また、化合物 (I) は、水和物であっても、非水和物であってもよい。化合物 (I) は、例えば日本特許第2884153号に記載の方法またはこれに準じた方法等により得ることができる。

【0041】上記した「製剤成分」としては、例えば賦形剤 [例、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン (トウモロコシデンプン、バレイショデンプンなど)、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストラン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど]、結合剤 (例、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム粉末、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、デキストリン、プルランなど)、滑沢剤 (例、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなど)、崩壊剤 [例、乳糖、白糖、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン (トウモロコシデンプン、バレイショデンプンなど)、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスポリビニルピロリドンなど]、着色剤、香料、矯味剤、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤、崩壊延長剤等が挙げられる。上記した製剤成分の添加量は、一般製剤の製造に用いられる量を用いてもよい。

【0042】本発明の「製剤」には、医薬製剤をはじめ

め、化粧料製剤、食品製剤等が包含される。以下、医薬製剤について説明するが、以下の説明は他の製剤についても同様に適用できる。本発明の「医薬製剤」の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤などが挙げられる。顆粒剤は、例えば粒径約500～約1400 μ mの粒子を約90重量%以上、粒径約177 μ m以下の粒子を約5重量%以下含有する。また、細粒剤は、例えば粒径約10～約500 μ mの粒子を約75重量%以上、粒径約500 μ m以上の粒子を約5重量%以下、粒径約10 μ m以下の粒子を約10重量%以下含有する。好ましい細粒剤は、粒径約150～約500 μ mの粒子を約75重量%以上、粒径約500 μ m以上の粒子を約5重量%以下、粒径約74 μ m以下の粒子を約10重量%以下含有する。

【0043】本発明の「医薬製剤」は、上記した「薬物」および「製剤成分」を常法により混合して得られる「薬物含有組成物」を「被覆剤」で被覆することにより製造される。被覆剤の使用量は、医薬製剤の剤形に応じて選択すればよい。医薬製剤に対する被覆剤（乾燥重量）の使用量は、例えば錠剤では約0.1～約30重量%、好ましくは約0.5～約10重量%程度であり；顆粒剤および丸剤では約0.1～約50重量%、好ましくは約1～約20重量%程度であり；細粒剤では約0.1～約100重量%、好ましくは約1～約50重量%程度である。

【0044】被覆方法としては、自体公知の方法、例えばパンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法さらにはそれらを組み合わせた方法などが採用できる。また、被覆剤が、水または有機溶媒を含む溶液または分散液である場合、被覆方法としてスプレーコーティング法も採用できる。被覆の際の温度は、通常約25～約60℃、好ましくは約25～約40℃である。また、被覆に要する時間は、被覆方法、被覆剤の特性や使用量、医薬製剤の特性などを考慮して適宜選択できる。

【0045】上記した化合物（I）はすぐれたメラトニンアゴニスト作用を有し、かつ毒性が低く、副作用もなく安全であるので、本発明の製剤に好適に用いることができる。本発明の「医薬製剤」は、例えば薬物として化合物（I）またはその塩を用いる場合、生体リズム調節障害等のメラトニンにより影響される可能性のある疾患、例えば睡眠覚醒リズム障害、時差ボケ（jet lag）、三交替勤務等による体調の変調、季節的憂鬱病、生殖および神経内分泌疾患、老人性痴呆、アルツハイマー病、老化に伴う各種障害（例えば、老化防止等）、脳循環障害（脳卒中等）、頭部外傷、骨髄損傷、ストレス、てんかん、痙攣、不安、うつ病、パーキンソン病、

高血圧、緑内障、癌、不眠症、糖尿病等の予防・治療に使用でき、さらに、免疫調節、向知能、精神安定または排卵調整（例えば、避妊）に対しても有効である。従って、本発明の医薬製剤において化合物（I）またはその塩を用いる場合は、例えば生体リズム調節剤、好ましくは睡眠障害治療剤（例えば、睡眠導入剤等）、睡眠覚醒リズム調節剤（睡眠覚醒リズム調整作用も含む）、時間帯変化症候群、いわゆる時差ボケ（jet lag）の予防治療剤等として用いられる。本発明の「医薬製剤」の投与量は、薬物の種類、対象疾患の種類、症状、剤形などを考慮して、薬物としての投与量が該薬物の有効量となるように選択すればよい。例えば薬物として化合物

（I）またはその塩を用いる場合、「医薬製剤」は、化合物（I）またはその塩の投与量が、成人（体重60kg）において一日あたり約0.01mg～約100mg、好ましくは約0.1～約3.0mg、より好ましくは約0.3～約10mgとなる範囲で、1回または2～3回に分けて投与される。また、本発明においては、酸化チタンと反応する薬物と酸化チタンとの接触を遮断すべく、素錠を水溶性被覆剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなど）で被覆し、その上でフィルム成分を被覆することにより安定化された医薬製剤を得ることもできる。水溶性被覆剤の素錠に対する被膜量は約1～約10重量%程度が好ましい。

【0046】以下において、実施例および試験例により、本発明をより具体的に説明する。

【0047】

【実施例】実施例1

流動層造粒乾燥機中で化合物A 160g、乳糖4064g、およびトウモロコシデンプン640gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース160gを溶解した水溶液噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥した。得られた造粒物をパワーミルを用い、1.5mm ϕ パンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。この整粒末を3894gとり、これにトウモロコシデンプン124gとステアリン酸マグネシウム12.4gを加え、混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で7.0mm ϕ の杵を用いて重量130mgに打錠し素錠とした。得られた素錠はフィルムコーティング機中でタルク、黄色三二酸化鉄を分散したヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ポリエチレングリコール6000溶液を噴霧し、1錠当たり化合物Aを4mg含有する表1に示す処方フィルム錠、約25000錠を得た。

【0048】

【表1】

33

34

組成	配合量(mg)
化合物A	4.0
乳糖	101.6
トウモロコシデンプン	20.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
素錠	130.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	3.74
ポリエチレングリコール 6000	0.75
タルク	0.5
黄色三二酸化鉄	0.01
合計	135.0

被膜量1錠あたり5mgの場合を示した。

【0049】実施例2

流動層造粒乾燥機中で化合物B 160g、乳糖4064g、およびトウモロコシデンプン640gを均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース160gを溶解した水溶液噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥した。得られた造粒物を20
パワーミルを用い、1.5mmφパンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。この整粒末を3894gとり、これにトウモロコシデンプン124gとステアリン酸マグネシウム

12.4gを加え、混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で7.0mmφの杵を用いて重量130mgに打錠し素錠とした。得られた素錠はフィルムコーティング機中で硫酸バリウム、黄色三二酸化鉄を分散したヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ポリエチレングリコール6000溶液を噴霧し、1錠当たり化合物Bを4mg含有する表2に示す処方フィルム錠、約25000錠を得た。

【0050】

【表2】

組成	配合量(mg)
化合物B	4.0
乳糖	101.6
トウモロコシデンプン	20.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
素錠	130.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	3.74
ポリエチレングリコール 6000	0.75
硫酸バリウム	0.5
黄色三二酸化鉄	0.01
合計	135.0

被膜量1錠あたり5mgの場合を示した。

【0051】試験例1

化合物Aと硫酸バリウムを1:50の比率で混合し、混合物を40℃、相対湿度(RH)75%で2週間および60℃で2週間保存し、混合物中の化合物Aの安定性を、その残存率をHPLC測定することにより確認した。また、化合物Aと酸化チタンとの混合物も同様に測定した。結果を表3に示す。

【0052】

【表3】

40

添加剤	保存条件	残存率(%)
酸化チタン	保存開始時	100
	40℃ 75%RH 2週間	99.5
	60℃ 2週間	81.6
硫酸バリウム	保存開始時	100
	40℃ 75%RH 2週間	104.7
	60℃ 2週間	105.6

表3の結果から、硫酸バリウムは化合物Aに対して安定な添加剤であることが分かる。

50

【0053】試験例2

硫酸バリウムまたはタルク含有膜を被覆した化合物A錠の耐光性試験（キセノンランプ、 1.2×10^6 ルクス・時間）を行った。結果を表4および表5に示す。表6に各々の処方を示した。

【0054】

【表4】

	被膜量 (1錠あたり)	残存率 (%)
開始時	素錠	100
	0	97.3
	3.7 mg	98.4
キセノンランプ	4.9 mg	97.3
照射後	7.6 mg	98.5
(1.2×10^6 lx・時)	9.6 mg	99.3
	14.1 mg	99.1
	20.1 mg	100.0

組成	硫酸バリウム含有処方	タルク含有処方
化合物A素錠	130.0	130.0
ヒドロキシプロピルセルロース 2910	-	3.99
ヒドロキシプロピルセルロース	3.74	-
ポリビニルピロリドン 6000	0.75	-
硫酸バリウム	0.5	-
タルク	-	1.0
黄色三酸化鉄	0.01	0.01
合計	135.0	135.0

10

【0055】

【表5】

	被膜量 (1錠あたり)	残存率 (%)
開始時	素錠	100
	0	97.1
キセノンランプ	3.4 mg	100.0
照射後	5.6 mg	100.2
(1.2×10^6 lx・時)	8.7 mg	100.9
	10.9 mg	101.3
	13.3 mg	99.1

【0056】

【表6】

被膜量1錠あたり5mgの場合を示した。

【0057】表4、5の結果から、化合物A錠は硫酸バリウムまたはタルク含有膜を被覆することにより、光に対して安定な錠剤が得られることが分かる。

【0058】

【発明の効果】本発明の製剤は、光、とりわけ紫外線や熱に対して安定であり、保存安定性に優れる。また、本発明によれば、薬物を不安定化することなく、遮光被覆が可能となり、このような被覆製剤は表面が均一である

ため、例えば刻印等の処理も容易であり、その仕上がりも美しい。さらに、該製剤は、薬物が苦い場合、苦味防止にも役立ち、また、投与時に食道粘膜への癒着が見られない。本発明の被覆剤は、すぐれた遮光性を有し、かつ薬物を不安定化しないので、上記のように保存安定性に優れた製剤を製造するための原料として有用である。また、該被覆剤は、強度および展延性に優れるため、操作性に優れ、均一な被覆が可能である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/407

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/00

1/02

1/02

1/04

1/04

1/06

1/06

1/08

1/08

1/14
 1/16 101
 3/02
 3/06
 3/10
 5/00
 7/02
 9/00
 9/04
 9/06
 9/10
 9/12
 11/00
 11/08
 11/10
 11/14
 13/02
 19/06
 19/10
 21/02
 25/00
 25/02 104
 25/08
 25/18
 25/22
 25/24
 25/28
 29/00
 31/04
 35/00
 37/08
 43/00 113
 // C O 7 D 307/77
 311/94
 317/70
 319/14
 491/048
 491/052

1/14
 1/16 101
 3/02
 3/06
 3/10
 5/00
 7/02
 9/00
 9/04
 9/06
 9/10
 9/12
 11/00
 11/08
 11/10
 11/14
 13/02
 19/06
 19/10
 21/02
 25/00
 25/02 104
 25/08
 25/18
 25/22
 25/24
 25/28
 29/00
 31/04
 35/00
 37/08
 43/00 113
 C O 7 D 307/77
 311/94
 317/70
 319/14
 491/048
 491/052

F ターム(参考) 4C037 XA01
4C050 AA01 BB04 CC16 CC18 DD10
EE01 FF02 GG01 HH01
4C062 HH55
4C076 AA44 BB01 CC01 CC03 CC11
CC14 CC15 CC16 CC17 CC21
CC27 CC29 CC30 CC32 DD24Q
DD28Q DD29 EE01H FF21
FF51 FF63
4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BA08
BA13 CB22 MA03 MA05 MA52
NA03 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA25
ZA36 ZA39 ZA42 ZA54 ZA59
ZA66 ZA67 ZA68 ZA71 ZA83
ZA94 ZA96 ZA97 ZB13 ZB26
ZB35 ZC03 ZC13 ZC21 ZC33
ZC35

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-212104

(43)Date of publication of application : 31.07.2002

(51)Int.Cl.

A61K 47/02
A61K 31/343
A61K 31/353
A61K 31/357
A61K 31/36
A61K 31/407
A61P 1/00
A61P 1/02
A61P 1/04
A61P 1/06
A61P 1/08
A61P 1/14
A61P 1/16
A61P 3/02
A61P 3/06
A61P 3/10
A61P 5/00
A61P 7/02
A61P 9/00
A61P 9/04
A61P 9/06
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 11/00
A61P 11/08
A61P 11/10
A61P 11/14
A61P 13/02
A61P 19/06
A61P 19/10
A61P 21/02
A61P 25/00
A61P 25/02
A61P 25/08
A61P 25/18
A61P 25/22
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 35/00
A61P 37/08
A61P 43/00
// C07D307/77
C07D311/94
C07D317/70
C07D319/14
C07D491/048
C07D491/052

(21)Application number : 2001-351137

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 16.11.2001

(72)Inventor : FUKUDA MASATO
ISHIDA HAJIME

(30)Priority

Priority number : 2000351226 Priority date : 17.11.2000 Priority country : JP

(54) PREPARATION CONTAINING TALC/BARIUM SULFATE**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To stabilize a preparation containing titanium oxide and an unstable medicine.

SOLUTION: The preparation in which the medicine is coated with a coating containing talc and/or barium sulfate as a shading agent is provided.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIPJ are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.***** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] (i) Stable remedy pharmaceutical preparation which it comes to cover with the protection-from-light agent which may generate a free radical by ultraviolet rays, and coating containing (ii) free radical elimination agent.

[Claim 2] Remedy pharmaceutical preparation according to claim 1 whose coating comes to contain the oil further chosen from ester and alcohols.

[Claim 3] Remedy pharmaceutical preparation according to claim 1 whose protection-from-light agent which may generate a free radical by ultraviolet rays is a metallic oxide.

[Claim 4] Remedy pharmaceutical preparation according to claim 3 whose metallic oxide is titanium oxide, an iron sesquioxide, or a zinc oxide.

[Claim 5] Remedy pharmaceutical preparation according to claim 1 whose free radical elimination agent is a sulfite or vitamins.

[Claim 6] Remedy pharmaceutical preparation according to claim 5 whose vitamins are vitamin C or vitamin E.

[Claim 7] Remedy pharmaceutical preparation according to claim 2 whose oil is a polyethylene glycol.

[Claim 8] (i) Stable remedy pharmaceutical preparation which it comes to cover with coating containing titanium oxide and the (ii) sodium hydrogensulfite, an ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, dl-alpha-tocopherol, or the acetic-acid dl-alpha-tocopherol.

[Claim 9] Remedy pharmaceutical preparation according to claim 2 whose coating contains an alkali further.

[Claim 10] Remedy pharmaceutical preparation according to claim 9 whose alkali is a metaled carbonate or a metaled metal hydroxide.

[Claim 11] (i) The oil chosen from ester and alcohols, and stable remedy pharmaceutical preparation which it comes to cover with coating containing (ii) free radical elimination agent.

[Claim 12] (i) The oil chosen from ester and alcohols, and stable remedy pharmaceutical preparation which it comes to cover with coating containing the (ii) alkali.

[Claim 13] Remedy pharmaceutical preparation of claim 12 with which coating comes to contain the protection-from-light agent which may generate a free radical by ultraviolet rays further.

[Claim 14] (i) The protection-from-light agent which may generate a free radical by ultraviolet rays, and coating characterized by containing (ii) free radical elimination agent.

[Claim 15] (i) The stabilization approach of the remedy pharmaceutical preparation characterized by covering a drug content constituent with the protection-from-light agent which may generate a free radical by ultraviolet rays, and coating containing (ii) free radical elimination agent.

[Claim 16] (i) The stabilization approach of the remedy pharmaceutical preparation characterized by covering a drug content constituent with the oil chosen from ester and alcohols, and coating containing (ii) free radical elimination agent.

[Claim 17] (i) The stabilization approach of the remedy pharmaceutical preparation characterized by covering a drug content constituent with coating containing the oil chosen from ester and alcohols, and the (ii) alkali.

[Claim 18] (i) Activity for remedy pharmaceutical preparation stabilization of the protection-

from-light agent which may generate a free radical by ultraviolet rays, and coating containing (ii) free radical elimination agent.

[Claim 19] (i) Activity for remedy pharmaceutical preparation stabilization of the oil chosen from ester and alcohols, and coating containing (ii) free radical elimination agent.

[Claim 20] (i) Activity for remedy pharmaceutical preparation stabilization of coating containing the oil chosen from ester and alcohols, and the (ii) alkali.

[Translation done.]